



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ **Patentschrift**
⑯ **DE 36 45 147 C2**

⑯ Int. Cl.⁷:
A 61 K 7/18

DE 36 45 147 C2

⑯ Aktenzeichen: P 36 45 147.9-43
⑯ Anmeldetag: 29. 8. 1986
⑯ Offenlegungstag: 26. 3. 1987
⑯ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 9. 11. 2000

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑯ Unionspriorität: 06/775,851 13. 09. 1985 US 842 101 20. 03. 1986 US	⑯ Teil aus: P 36 29 504.3
⑯ Patentinhaber: Colgate-Palmolive Co., New York, N.Y., US	⑯ Erfinder: Gaffar, Abdul, Princeton, N.J., US; Polefka, Thomas G., Somerset, N.J., US; Ferlauto, Robert J. jun., Edison, N.J., US; Crisafulli, Rosemarie M., East Windsor, N.J., US
⑯ Vertreter: Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg	⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften: US 45 15 772

⑯ Zahnpflegemittel

⑯ Zahnpflegemittel in Form einer Zahnpasta, eines Zahngels, eines Zahnpulvers, einer Zahntablette, eines Kaugummis oder einer Lutschtablette, mit einem Gehalt eines oral verträglichen Trägers und einer Zahnstein verhindern den Komponente, dadurch gekennzeichnet, daß es
A) etwa 4,3 bis 7 Gew.-% Alkalipyrophosphat, welches, bezogen auf das Gewicht des Zahnpflegemittels, mindestens 4,3 Gew.-% Tetrakaliumpyrophosphat alleine oder in Mischungen mit bis zu 2,7 Gew.-% Tetrannatriumpyrophosphat und
B) eine Fluorid liefernde Verbindung in einer solchen Menge, die etwa 25 bis 5000 ppm Fluoridionen zur Verfügung stellt, enthält.

DE 36 45 147 C2

DE 36 45 147 C 2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Zahnpflegemittel in Form einer Zahnpasta, eines Zahngels, Zahnpulvers, einer Zahntablette, eines Kaugummis oder einer Lutschtablette mit einem Gehalt eines oral verträglichen Trägers und einer Zahnstein verhindern Komponente gemäß den Patentansprüchen.

5 Zahnstein ist eine harte mineralische Ablagerung auf den Zähnen, dessen schnelle Ablagerung durch regelmäßiges Zahneputzen zwar verhindert wird, jedoch nicht zur Entfernung aller Zahnsteinablagerungen am Zahn ausreicht. Zahnstein bildet sich durch Ablagerung von Calciumphosphatkristallen auf den Häutchen und der extracellulären Matrix von Zahnbagel und entwickelt sich zu hinreichend eng miteinander verbundenen Aggregaten, die sich nicht mehr deformieren lassen. Es bestehen verschiedene Auffassungen über das Entstehen des kristallinen Hydroxyapatit (HAP) anzu-

10 sprechenden Zahnbagels aus Calcium und, Orthophosphat. Jedoch wird allgemein angenommen, daß bei höheren Sättigungen d. h. oberhalb der kritischen Sättigungsgrenze der Vorläufer des kristallinen HAP ein amorphes oder mikrokristallines Calciumphosphat ist. Dieses mit dem Hydroxyapatit verwandte amorphe Calciumphosphat unterscheidet sich dennoch in seiner Atomstruktur, in der Morphologie der Teilchen und stochiometrisch voneinander. Die Röntgen-Bre-

15 chungsmuster von amorphem Calciumphosphat zeigen breite Peaks, die für amorphe Produkte typisch sind, und nicht die breiten Bereiche geordneter Atome, wie sie für alle kristallinen Materialien einschließlich HAP typisch sind. Daraus ergibt sich, daß Verbindungen, die wirksam das Kristallwachstum von HAP stören als Zahnstein verhindrende Komponenten wirksam sein können.

15 Untersuchungen haben gezeigt, daß ein erkennbarer Zusammenhang zwischen der Fähigkeit einer Verbindung zur Verhinderung eines HAP-Kristallwachstums *in vitro* und der Fähigkeit zur Verhinderung einer Kalkausbildung *in vivo* bestehen, vorausgesetzt, daß eine derartige Verbindung im Zahnbagel, im Speichel und in dessen Bestandteilen stabil ist.

20 Aus dem Stand der Technik ist zu entnehmen, daß lösliche Pyrophosphate zur Verringerung der Zahnsteinbildung verwendet werden können; beispielsweise bezieht sich die US-PS 4 515 772 auf verschiedene Literaturstellen, die Mundpflegemittel mit einem Gehalt an löslichen Pyrophosphatsalzen offenbart, einschließlich eines Artikels von Draus et al in Arch. Oral. Biol., 15, 893-896 (1970), in dem die Wirksamkeit derartiger Salze gegen Zahnstein *in vitro* und die mögliche Inhibition von Pyrophosphat durch Pyrophosphatase-Enzyme offenbart wird.

25 Es ist bekannt, daß Speichel saure Phosphatase, alkalische Phosphatase und Pyrophosphatase als Enzyme enthält.

30 Es wird ausgegangen davon, daß jedes dieser drei Enzyme die Pyrophosphate als Inhibitor einer HAP- oder Zahnsteinbildung nachteilig beeinflussen kann, woraus anzunehmen ist, daß eine Zahnstein verhindende und Pyrophosphat enthaltende Zahnpflegemittelzusammensetzung die störende Aktivität aller dieser drei Speichelenzyme hindern verringern oder beseitigen könnte.

35 Die Zusammensetzungen gemäß US-PS 4 515 772 sind auf einen pH-Wert-Bereich von 6,0 bis 10,0 beschränkt und enthalten ein Fluorid und entweder nur lösliches Dialkalipyrophosphat oder in Mischungen mit Tetraalkalipyrophosphaten, aber nicht mehr als 4,0 Gew.-% Tetrakaliumpyrophosphat, $K_4P_2O_7$. Es findet sich kein Hinweis und schon gar keine Offenbarung über die Wirksamkeit dieser Fluorid/Pyrophosphat-Zusammensetzung *in vivo* oder im Speichel.

40 Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, ein verbessertes Mundpflegemittel zu schaffen, das ein Pyrophosphatsalz oder eine Mischung dieser als wesentliche Komponente zur Verhinderung von Zahnstein enthält, wobei diese Zusammensetzung ein oder mehrere Inhibitoren gegen eine enzymatische Hydrolyse dieser Komponenten im Speichel enthält. Ferner ist es Aufgabe der Erfindung, eine derartige Zahnpflegemittelzusammensetzung vorzuschlagen, die innerhalb eines relativen breiten pH-Bereiches und/oder mit kosmetisch verbesserten Eigenschaften wirksam ist, und die letztlich die Zahnoberfläche oder den Zahnschmelz nicht wesentlich angreift und eine hinreichende oder ausreichende Anikarieswirkung aufweist.

45 Zur Lösung dieser Aufgabe wird daher ein Zahnpflegemittel der eingangs geschilderten Art vorgeschlagen, welches gemäß Kennzeichen des Hauptanspruches zusammengesetzt ist, wobei besondere Ausführungsformen in den Unteransprüchen aufgeführt sind.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß im Gegensatz zu früheren Erkenntnissen, wonach Zahnpflegemittel mit einem Gehalt an nur Tetrakaliumpyrophosphat als Zahnstein verhindernendes Mittel griesförmige Konsistenz hatten und die festen griesigen Teilchen aus ungelöstem $Na_2P_2O_7$ bestanden, die erfindungsgemäß Zusammensetzungen mindesten teilweise auf der Feststellung beruhen, daß Fluoridionen eine Hydrolyse von Pyrophosphat durch saure Phosphatase und Pyrophosphatase-Enzyme inhibieren, und daß die synthetischen anionischen polymeren Polycarboxylatsalze eine Hydrolyse der Pyrophosphate durch alkalische Phosphatase inhibieren, und daß das Auftreten griesiger Teilchen in den Zahnpflegemitteln verhindert werden kann, indem man einen vorherrschenden Anteil an Pyrophosphat in Form des Tetrakaliumsalzes vorsieht.

50 Es wird angenommen, daß die erfindungsgemäß Zahnstein verhindrende Zusammensetzung vermutlich darauf beruht, daß die Hinderung der Zahnsteinbildung mit einem Anstieg der Aktivierungsgeschränke verbunden ist und damit die Transformation des als Ausgangsprodukt vorhandenen amorphen Calciumphosphat zu HAP inhibiert.

55 An sich sind synthetische anionische polymeren Polycarboxylate und deren Komplexe mit verschiedenen kationischen Germiciden, Zink und Magnesium als Zahnstein verhindrende Mittel z. B. aus US-PS 3 429 963, 4 152 420, 3 956 480, 4 138 477 und 4 138 914 bekannt. Keine dieser Literaturstellen und auch nicht der Stand der Technik offenbart die Verwendung derartiger Polycarboxylate als solche zur Inhibition einer speichelbedingten Hydrolyse von Pyrophosphaten als Zahnstein verhindrende Mittel, und schon gar nicht in Kombination mit einer Verbindung, die Fluoridionen liefert. Es ist davon auszugehen, daß die synthetischen anionischen polymeren Polycarboxylate gemäß Stand der Technik in den Zusammensetzungen gemäß Erfindung wirksam sind.

60 Die synthetischen anionischen polymeren Polycarboxylate werden gegebenenfalls aber auch vorzugsweise wie oben angegeben oft eingesetzt, und zwar in Form ihrer freien Säure oder vorzugsweise als teilweise oder insbesondere als voll neutralisierte wasserlösliche Alkalosalze oder Ammoniumsalze. Bevorzugt sind Copolymeren von Maleinsäureanhydrid oder -säure mit anderen polymerisierbaren ethylenisch ungesättigten Monomeren und vorzugsweise Methylphenylether (Methoxyethylen) mit einem Molekulargewicht von etwa 30000 bis etwa 1000000 in einem Verhältnis von 1 : 4 bis 4 : 1.

DE 36 45 147 C 2

Diese Copolymeren sind beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 500000 als Gantrez AN® 139 oder mit einem Molekulargewicht von 250000 als Gantrez AN® 119 und auch insbesondere mit einem Molekulargewicht von 10000 als Produkt S-97 in pharmazeutischer Qualität von der GAF Corporation enthaltlich. Diese Produkte werden als synthetische Verbindungen bezeichnet, um bekannte Verdickungsmittel oder Gelierungsmittel auszuschließen, die Carboxymethylzellulose und andere Zellulosederivate oder natürliche Gumme enthalten.

Andere einsetzbare polymere Polycarboxylate sind in der US-PS 3 956 180 offenbart, wie Copolymeren von Maleinsäureanhydrid mit Ethylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat, N-Vinyl-2-pyrrolidon oder Ethylen (Monsanto EMA Nr. 1103, Molgewicht 10000 und EMA Nr. 61) und Copolymeren von Acrylsäure mit Methyl- oder Hydroxyethylmethacrylat, Methyl- oder Ethylacrylat, Isobutylvinylether oder N-Vinyl-2-pyrrolidon im Verhältnis von 1 : 1.

Weitere geeignete polymere Polycarboxylate gemäß US-PS 4 138 477 und 4 183 914 sind Copolymeren von Maleinsäureanhydrid mit Styrol, Isobutyl- oder Ethylvinylether, Polyacrylsäure, Polyitaconsäure und Polymaleinsäuren und Sulfoacryl-Oligomere mit einem Molekulargewicht bis herab zu 1000 (die als Uniroyal ND-2® erhältlich sind).

Im allgemeinen sind polymerisierte olefinisch oder ethylenisch ungesättigte Carbonsäuren geeignet, die eine olefinische aktivierte Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung und mindestens eine Carboxylgruppe enthalten, nämlich eine Säure, die eine olefinische Doppelbindung enthält, die bei der Polymerisation zur Verfügung steht, und zwar wegen ihrer Anwesenheit in dem monomeren Molekül entweder in der α - β -Stellung gegenüber dem Carboxylrest oder als Teil einer endständigen Ethylengruppe. Beispiele derartiger Säuren sind Acryl-, Methacryl-, Ethacryl-, α -Chloracryl-, Croton-, β -Acryloxypropion-, Sorbin-, α -Chlorsorbin-, Cinnam-, β -Styrylacryl-, Mucon-, Itacon-, Citracon-, Mesacon-, Glutacon-, Aconit-, α -Phenylacryl-, 2-Benzylacryl-, 2-Cyclohexylacryl-, Angelic-, Umbellic-, Fumar-, Maleinsäure und deren Anhydride. Andere olefinische Monomere, die mit diesen Carbonsäure-Monomeren copolymerierbar sind, sind unter anderem Vinylacetat, Vinylchlorid oder Dimethylmaleat. Die Copolymeren enthalten hinreichend Carbonsäuresalzgruppen, um eine Wasserlöslichkeit zu ermöglichen.

Ferner sind bei den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen die sogenannten Carboxyvinylpolymere geeignet, wie sie als Zahnpastabestandteile in den US-PS'en 3 980 767, 3 935 306, 3 919 409, 3 911 904 und 3 711 604 offenbart sind. Dieses sind handelsübliche Produkte, die (als Carbopol® 934, 940 und 941 von B. F. Goodrich vertrieben) im wesentlichen aus einem colloidalen wasserlöslichen Polymeren von Polyacrylsäure bestehen, das mit etwa 0,75 bis etwa 2,0 Gew.-% Polyallylsucrose oder Polyallylpentaerythrit als Vernetzungsmittel vernetzt wurde.

Die synthetischen anionischen polymeren Polycarboxylate sind im wesentlichen Kohlenwasserstoffe, die vorzugsweise Halogen oder einen sauerstoffhaltigen Substituenten enthalten und Bindungen aufweisen, wie beispielsweise Ester, Ether und OH-Reste und die, sofern vorhanden, im allgemeinen bei den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen in Mengen von 0,05 bis 3 und vorzugsweise von 0,05 bis 2 und insbesondere von 0,1 bis 2 Gew.-% verwendet werden. Anteile in den höheren Bereichen werden in der Regel bei Zahnpflegemitteln eingesetzt, die ein dentales Reibmittel oder Putzmittel enthalten und zum Zahneputzen verwendet werden, wie beispielsweise Zahnpasten oder Zahncreme, Zahngel, Zahnpulver und Tabletten. Größere Mengen außerhalb dieser Bereiche können zum Verdicken oder zum Gelieren verwendet werden.

Die polymeren Carboxylate sind wirksame Inhibitoren von alkalischen Phosphatase-Enzymen. Da diese Enzyme bei einem pH-Wert von 7,0 oder niedriger nur eine geringe Aktivität für die Hydrolyse der Phosphate zeigen, kann die polymeren Polycarboxylat-Komponente, sofern gewünscht, bei den Zahnpflegemitteln entfallen, die so aufgebaut sind, daß sie bei einem pH-Wert von 7,0 oder, niedriger wirksam sind. Das Weglassen verringert jedoch natürlich die Vielseitigkeit und Wirksamkeit der vorliegenden Zahnpflegemittel in dem breiten pH-Wert-Bereich von 4,5 bis 10.

Als Lieferant der Fluoridionen oder der Fluorverbindungen, die gemäß Erfindung als wesentliche Komponente zur Inhibition der sauren Phosphatase und Pyrophosphatase-Enzyme diene, werden die bei der Kariesbekämpfung bekannten Verbindungen verwendet, die auch als solche bei den erfundungsgemäßen Mundpflegemitteln wirken. Diese Verbindungen können gering oder vollständig wasserlöslich sein und besitzen die Fähigkeit, Fluoridionen in Wasser ohne unerwünschte Reaktionen mit anderen Verbindungen der Zahnpflegemittel freizusetzen. Hierzu gehören anorganische Fluoridsalze wie lösliche Alkali- und Erdalkalisalze wie beispielsweise Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Ammoniumfluorid, Calciumfluorid, Kupferfluorid wie Kupfer(I)-fluorid, Zinkfluorid, Bariumfluorid, Natriumfluorsilikat, Ammoniumfluorsilikat, Natriumfluorzirkonat, Natriummonofluorophosphat, Aluminiummono- und -di-fluorophosphat und fluorierte Natriumcalciumpyrophosphate. Alkali- und Zinnfluoride, wie Natriumfluorid und Zinn(II)-fluorid, sowie Natriummonofluorophosphat und deren Mischungen werden bevorzugt.

Die Menge der Fluor liefernden Verbindung hängt in gewisser Weise von der Art der Verbindung, ihrer Löslichkeit und der Art des Mundpflegemittels ab; sie muß in einer nicht-toxischen Menge vorliegen, allgemein in einer Menge von 0,05 bis 3,0 Gew.-% bezogen auf die Zusammensetzung. Bei einer Mundpflegezubereitung wie beispielsweise einem Zahngel einer Zahnpasta oder einem Zahncreme, einem Zahnpulver oder einer Zahntablette ist die Menge der entsprechenden Verbindung so bemessen, daß sie bis zu 5000 ppm Fluoridionen bezogen auf das Gewicht der Zubereitung zur Verfügung stellt. Jede geeignete Mindestmenge an einer derartigen Verbindung kann verwendet werden, jedoch wird vorzugsweise soviel der Fluorverbindung verwendet, daß 300 bis 2000 ppm und insbesondere 800 bis 1500 ppm Fluoridionen zur Verfügung gestellt werden.

Bei Verwendung von Alkalifluoriden und Zinn(II)-fluorid ist diese Komponente gewöhnlich in Mengen von bis zu 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mundpflegemittels, vorhanden und liegt vorzugsweise im Bereich von 0,05 bis 1 Gew.-%. Bei Natriummonofluorophosphat liegt diese Verbindung in einer Menge von 0,1 bis 3 und vorzugsweise in einer Menge von 0,76 Gew.-% vor.

Bei anderen Mundpflegemitteln wie Lutschtabletten und Kaugummi ist die fluorierende Verbindung gewöhnlich in solchen Mengen vorhanden, daß bis zu 500 ppm und vorzugsweise 25 bis 300 ppm, bezogen auf das Gewicht des Fluoridions, freigesetzt werden. Im allgemeinen sind 0,005 bis 1,0 Gew.-% der Verbindung vorhanden.

Die erfundungsgemäßen Mundpflegemittel ergeben die gewünschte zahnsteinverhindernde Wirkung, indem man 4,3 bis 7 Gew.-% Tetrakaliumpyrophosphat alleine oder mit bis zu 2,7 Gew.-% Tetrannatriumpyrophosphat zusetzt. Bevorzugte Gewichtsverhältnisse von Tetrakaliumsalz zu Tetrannatriumsalz liegen im Bereich von 4,3 : 2,7 bis 6 : 1 und insbesondere

DE 36 45 147 C 2

sondere bei 4,5 : 1,5. Im Gegensatz zu der Lehre gemäß US-PS 4 515 772 ist es wesentlich, daß die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen starke und akzeptierbare zahnsteinverhindernde und verbesserte kosmetische Eigenschaften haben, wenn sie mehr als 4,0 Gew.-% an Tetrakaliumpyrophosphat enthalten und keine Dialkalipyrophosphate aufweisen, wenngleich geringe Mengen dieser, wie 0,1 bis 0,4 Gew.-% oder 1,0 Gew.-% gegebenenfalls vorhanden sein können.

5 Der pH-Wert der Zahnpflegemittel gemäß Erfahrung liegt im allgemeinen im Bereich von 4,5 bis 10 und gewöhnlich bei 5,5 bis 9. Vorzugsweise liegt der pH-Wert in einem Bereich von 6 bis 8,0. Es ist anzumerken, daß die erfundungsgemäßen Mundpflegemittel in diesen pH-Wert-Bereichen oral eingesetzt werden können, ohne daß sie im wesentlichen dekalifizierend wirken oder auf andere Weise den Zahnschmelz angreifen. Der pH-Wert kann mit einer Säure wie beispielsweise Zitronensäure oder Benzoesäure oder mit einer Base wie beispielsweise mit Natriumhydroxid eingestellt oder abgepuffert werden, wie beispielsweise mit Natriumcitrat, -benzoat, -carbonat oder -bicarbonat, Dinatriumhydrogenphosphat oder Natriumdihydrogenphosphat.

Das Mundpflegemittel kann im wesentlichen fest oder pastenförmig sein, wie bei einem Zahnpulver, in einer Zahntablette oder bei einer Zahnpasta oder einem Zahngel. Die Trägerstoffe dieser festen oder pastösen Zahnpflegemittel enthalten gewöhnlich ein oral- oder dentalverträgliches Poliermittel, das beim Zahnebürsten wirkt. Beispiele für derartige Poliermittel sind wasserunlösliches Natriummetaphosphat, Kaliummetaphosphat, Tricalciumphosphat, Calciumphosphat-Dihydrat, wasserfreies Dicalciumphosphat, Calciumpyrophosphat, Magnesiummorthosphat, Trimagnesiumphosphat, Calciumcarbonat, Aluminiumsilikat, Zirkonsilikat, Kieselsäure, Bentonit und deren Mischungen. Andere geeignete Poliermittel oder Putzkörper sind teilchenförmige wärmehärtbare Harze gemäß US-PS 4 070 510 wie Melamin-, Phenol- und Harnstoff-Formaldehyd-Harze und vernetzte Polyepoxide und Polyester. Bevorzugte Poliermittel sind kristalline Kieselsäure mit einer Teilchengröße bis zu 5 µm, einer mittleren Teilchengröße bis zu 1,1 µm und einer Oberfläche bis zu 50 000 cm²/g, Kieselgele oder kolloidale Kieselsäure und komplexe amorphe Alkalialumosilikate.

Wenn optisch klare Gele verwendet werden, werden als Poliermittel kolloidale Kieselsäure (SYLOID®-Handelsprodukte wie Syloid® 72 und Syloid® 74 oder SANTOCEL®-Produkte wie Santocel® 100) und Alkalialumosilikatkomplexe bevorzugt, da deren Brechungsindizes nah an dem Brechungsindex des Systems aus Gelermittel und flüssiger Phase einschließlich Wasser und/oder Feuchthaltemittel liegen.

Zahlreiche der sogenannten wasserunlöslichen Poliermittel sind anionisch und enthalten kleine Mengen an löslichen Bestandteilen. So kann beispielsweise unlösliches Natriummetaphosphat auf beliebige Weise hergestellt werden, wie es in "Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry", Bd. 9, 4. Aufl., S. 510-511 beschrieben ist. Beispiele für weitere geeignete unlösliche Natriummetaphosphate sind als Madrell'sches Salz und als Kurrol'sches Salz bekannt. Diese Metaphosphate zeigen nur eine geringe Löslichkeit in Wasser und werden demzufolge im allgemeinen als unlösliche Metaphosphate bezeichnet. Diese enthalten eine kleine Menge an löslichen Phosphaten als Verunreinigungen von gewöhnlich einigen Prozent bis zu 4 Gew.-%. Die Menge an löslichem Phosphat, die vermutlich lösliches Natriumtrimetaphosphat beim unlöslichen Metaphosphat ist, kann gegebenenfalls durch Waschen mit Wasser verringert oder ausgeschaltet werden. Das unlösliche Alkalimetaphosphat wird gewöhnlich in pulveriger Form in einer solchen Teilchengröße verwendet, daß nicht mehr als 1 Gew.-% des Materials größer als 37 µm ist.

Das Poliermaterial ist im allgemeinen in den festen oder pastösen Zusammensetzungen in Konzentrationen von 10 bis 99 Gew.-% vorhanden. Bei Zahnpasten oder Zahngelen liegt die Menge an Reibmittel vorzugsweise in einem Bereich von 10 bis 75 Gew.-% und bei Zahnpulver oder Zahntabletten in einem Bereich von 70 bis 99 Gew.-%.

Bei Zahnpasten kann der flüssige Träger Wasser und ein Feuchthaltemittel gewöhnlich in Mengen von 10 bis 90 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, enthalten. Glycerin, Propylenglykol, Sorbit, Polypropylenglykol und/oder Polyethylenglykol z. B. mit einem Molekulargewicht von 400 bis 600 sind Beispiele für geeignete Feuchthaltemittel bzw. Träger; ferner sind flüssige Mischungen von Wasser, Glycerin und Sorbit von Vorteil. Bei klaren Zahngelen, bei denen der Refraktionsindex wesentlich ist, werden 3 bis 30 Gew.-% Wasser, 0 bis 80 Gew.-% Glycerin und 20 bis 80 Gew.-% Sorbit vorzugsweise eingesetzt.

45 Zahnpasten bzw. Zahncremes und Zahngel enthalten gewöhnlich ein natürliches oder synthetisches Verdickungs- oder Gelermittel in Mengen von 0,1 bis 10 und vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%. Ein geeignetes Verdickungsmittel ist synthetischer Hecorit, ein synthetischer, kolloidaler Magnesiumalkalisilikat-Ton, wie beispielsweise Laponite-Typen (wie sie von der Laporte Industries Limited als Type CP, SP 2002, D vertrieben werden), wobei Laponite D 58,00 Gew.-% SiO₂, 25,40 Gew.-% MgO, 3,05 Gew.-% Na₂O, 0,98 Gew.-% Li₂O und etwas Wasser und Spurenmetalle enthält. Die absolute spezifische Dichte liegt bei 2,53; das Material hat eine Schüttdichte von 1,0 g/ml bei 8% Feuchtigkeit.

Andere geeignete Verdickungsmittel sind Irish Moos, Gum-Tragacanth, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxyethylpropylzellulose, Hydroxybutylmethylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxyethylzellulose (Natrosol), Natriumcarboxymethylzellulose und kolloidale Kieselsäure (wie fein vermahlenes Syloid® z. B. Type 244).

Die Zahnpasten, Zahncremes oder Zahngel können in üblichen zusammendrückbaren Tuben meist aus Aluminium, Blei oder Kunststoff, gegebenenfalls mit Innenschichtung, oder in anderen Abgabebehältern oder druckbelästigten Behältern abgepackt werden. Die erfundungsgemäßen Zahnpflegemittel können mit organischen oberflächenaktiven Stoffen versetzt werden, um eine bessere prophylaktische Wirkung zu erzielen und eine gründliche und vollständige Dispersion des Zahnstein verhindern den Bestandteils in der Mundhöhle zu verbessern und die Zahnpflegemittel kosmetisch besser zu gestalten. Vorzugsweise sind die oberflächenaktiven Substanzen anionisch, nichtionisch oder ampholytisch, wobei vorzugsweise ein Tensid mit reinigenden Eigenschaften verwendet wird, das auch das Schäumen verbessert. Beispiele für anionische Tenside sind wasserlösliche Salze höherer Fettsäuremonoglyceridmonosulfate, wie das Natriumsalz des monosulfatierten Monoglycerids von hydrierten Kokosnussfettsäuren, höhere Alkylsulfate wie Natriumlaurylsulfat, Alkylarylsulfonate, wie Natriumdodecylbenzolsulfonat, höhere Alkylsulfocetate, höhere Fettsäureester von 1,2-Dihydroxypropansulfonat und die im wesentlichen gesättigten höheren aliphatischen Acylamide niederer aliphatischer Ami-65 nocarbonsäureverbindungen, die beispielsweise 12 bis 16 Kohlenstoffatome im Fettsäure-Alkyl- oder Acylrest enthalten, wie beispielsweise N-Lauroylsarcosin und die Natrium-, Kalium- und Ethanolaminsalze von N-Lauroyl, N-Myristoyl- oder N-Palmitoylsarcosin, die im wesentlichen frei von Seifen oder ähnlichen höheren Fettsäureprodukten sein sollen. Der Einsatz dieser Sarconisate in den erfundungsgemäßen Mundpflegemitteln ist besonders vorteilhaft, da diese

DE 36 45 147 C 2

eine verlängerte und deutliche Wirkung hinsichtlich der Inhibition einer Säurebildung in der Mundhöhle zeigen, und zwar aufgrund des Aufbrechens der Kohlenhydrate neben einer Verringerung der Löslichkeit des Zahnschmelzes in sauren Lösungen.

Beispiele von wasserlöslichen nichtionischen Tensiden sind Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit den verschiedensten reaktiven Wasserstoff enthaltenden Verbindungen, die mit diesen reagieren und dadurch lange hydrophobe Ketten haben, wie beispielsweise aliphatische Ketten mit 12 bis 20 Kohlenstoffatomen, wobei die Kondensationsprodukte (Ethoxamere) hydrophile Polyoxyethyleninheiten enthalten, wie Kondensationsprodukte von Poly(ethylenoxid) mit Fettsäuren, Fettsäureketten, mehrwertigen Alkoholen, wie Sorbitanmonostearat und Polypropylenoxid (wie Pluronic®). Die erfundungsgemäßen Zahnpflegemittel können noch weitere Zusätze enthalten, wie Weißmachungsmittel, Konservierungssstoffe, Silikone, Chlorophyllverbindungen, andere Zahnteilnehmer verhindrende Mittel und/oder Ammonium enthaltende Verbindungen, wie Harnstoff, Diammoniumphosphat und deren Mischungen.

Diese Zusätze werden gegebenenfalls in solchen Mengen eingesetzt, daß sie die gewünschten Eigenschaften nicht wesentlich benachteiligen.

Ferner können übliche Aromastoffe und Süßungsmittel verwendet werden, wie beispielsweise Aromaöle auf Basis von Spearmint, Pfefferminz, Wintergrün, Sassafras, Klee, Salbei, Eukalyptus, Majoran, Zimt, Limone und Orange und Methylsalicylat. Geeignete Süßungsmittel sind u. a. Sucrose, Lactose, Maltose, Dextrose, Lävulose, Sorbit, Xylit, d-Tryptophan, Dihydrochalcone, Natriumcyclamat, Perillartin, Aspartylphenylalanin-methylester oder Saccharin. Die Aroma- und Süßungsmittel sind im allgemeinen in Mengen von etwa 0,1 bis 5 Gew.-% oder mehr vorhanden.

Die erfundungsgemäßen Mundpflegemittel wie Zahnpflegemittel mit einem Gehalt an den beschriebenen Pyrophosphaten und Enzyminhibitoren in einer Menge zur wirksamen Verhinderung einer Zahsteinbildung werden vorzugsweise durch regelmäßiges Bürsten des Zahnschmelzes beispielsweise jeden zweiten oder dritten Tag oder vorzugsweise 1 bis 3 mal täglich bei einem pH-Wert von etwa 4,5 bis etwa 10 und im allgemeinen von etwa 5,5 bis 9 und vorzugsweise von etwa 6 bis 8 mindestens 2 bis 8 Wochen oder mehr verwendet, wobei nach jedem Bürsten mit Wasser gespült wird.

Die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen können auch in Pastillen oder Kaugummi oder anderen Produkten eingesetzt werden, indem man beispielsweise diese in eine warme Gum-Basis einträgt oder die Außenfläche einer Gum-Basis beschichtet, wobei als Gum-Basis Jeluton, Kautschuk, Latex oder Vinylharze verwendet werden, und zwar vorzugsweise mit üblichen Weichmachern oder Weichstellungsmittern, Zucker oder anderen Süßungsmitteln oder Kohlehydraten wie Glycose oder Sorbit.

Das Trägermaterial bei einer Tablette oder einer Pastille ist ein nicht-cariogener fester wasserlöslicher mehrwertiger Alkohol wie Mannit, Xylit, Sorbit, Maltit, hydrierte Stärkehydrolyse, Lycasin, hydrierte Glukose, hydrierte Disaccharide und hydrierte Polysaccharide, die in einer Menge von etwa 90 bis 98 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, vorhanden sind. Der Polyalkoholträger kann teilweise oder völlig durch feste Salze, wie Natriumbicarbonat, Natriumchlorid, Kaliumbicarbonat oder Kaliumchlorid ersetzt werden.

Die Tabletten oder Pastillen können noch kleinere Mengen von 0,1 bis 5 Gew.-% an Tablettierungshilfs- und Schmiermittel enthalten, um die Herstellung dieser Tabletten oder Pastillen zu erleichtern. Geeignete Tablettierungshilfsmittel sind pflanzliche Öle, wie Kokosnussöl, Magnesiumstearat, Aluminiumstearat, Talcum, Stärke und Carbowax®.

Die Pastillen enthalten 2% Gumme als Grenzflächenmittel, um eine glänzende Oberfläche im Gegensatz zu einer Tablette mit einer glatten Oberfläche zu erzielen. Geeignete nicht-cariogene Gumme sind kappa-Carrageenan, Carboxymethylzellulose, Hydroxyethylzellulose oder Gantrez®.

Die Pastillen oder Tabletten werden gegebenenfalls mit einem Wachs, Schellack, Carboxymethylzellulose, Polyethylen/Maleinsäureanhydrid-Mischpolymeren oder kappa-Carrageenan beschichtet, um die Auflösung der Tabletten oder Pastillen im Mund hinauszögern. Die nicht beschichteten Tabletten oder Pastillen lösen sich langsam auf und geben die aktiven Bestandteile in etwa 3 bis 5 Minuten verzögert ab. Demzufolge ermöglichen die festen erfundungsgemäßen Mundpflegemittel in Tabletten- oder Pastillenform eine verhältnismäßig längere Kontaktzeit zwischen Zahn und den aktiven Bestandteilen.

Beispiel A

Um die Wirkung der Speichelenzyme auf die Verhinderung einer HAP-Bildung durch Tetranatriumpyrophosphat (TSPP) zu zeigen, wurde die HAP-Bildung *in vitro* titrimetrisch mittels einer statischen pH-Wertbestimmung gemessen. Es wurden eine 0,1 M CaCl_2 - und eine 0,1 M NaH_2PO_4 -Vorratslösung in carbonatfreiem, entsalzen, destillierten Wasser frisch hergestellt zu 23 ml CO_2 -freiem, entsalzen, destillierten Wasser wurden 1,0 ml der Phosphatausgangslösung und 1,0 ml einer wässrigen Lösung von 1×10^{-4} des zu untersuchenden Zahnteilnehmenden Mittels gegeben und anschließend 1,0 ml der CaCl_2 -Ausgangslösung zugesetzt, um die Reaktion auszulösen. Die Umsetzung wurde unter Stickstoff bei einem pH-Wert von 7,4 durchgeführt. Der Verbrauch an 0,1 N NaOH wurde automatisch aufgezeichnet, woraus sich die erforderliche Zeit für die Kristallbildung ergab. Die folgende Tabelle A zeigt die Meßergebnisse der zeitlichen Verhinderung des Kristallwachstums in Stunden bei Verwendung von Tetranatriumpyrophosphat (TSPP) als Zahnteilnehmer verhinderndes Mittel.

Tabelle A

Zeitliche Verhinderung des Kristallwachstums in Stunden

Wasser	0,8 h	5
Speichel	0,4 h	10
Pyrophosphatase	0,3 h	15
Alkalische Phosphatase	0,0 h	20

DE 36 45 147 C 2

Tabelle A zeigt, daß Tetranatriumpyrophosphat in Wasser die HAP-Bildung deutlich verzögert. Jedoch wird die Wirksamkeit dieser Komponente drastisch verringert, wenn Speichel vorhanden ist, was sich durch die kürzere Inhibitionszeit zeigt. Diese Verringerung der Wirksamkeit beruht auf der enzymatischen Hydrolyse von P-O-P-Bindungen.

Bei einer Inkubation dieser Substanz mit Pyrophosphatase und alkalischer Phosphatase wird die Verzögerung deutlich 5 verhindert, was die Ansprechbarkeit der P-O-P-Bindungen gegenüber der Hydrolyse durch Phosphatase zeigt. Es werden im wesentlichen die gleichen Ergebnisse erhalten, wenn man Tetrakaliumpyrophosphat (TKPP) anstelle von TSPP verwendet, wobei beide die gleiche Wirksamkeit gegenüber den P-O-P-Bindungen enthaltenen Pyrophosphationen zeigen.

Beispiel B

10 Um die Stabilisierung von Tetranatriumpyrophosphat (TSPP) gegenüber einer enzymatischen Hydrolyse in Gegenwart von Inhibitoren zu zeigen, wurde die enzymatische Hydrolyse in einer 0,1 M Morphinolpropansulfonsäure/NaOH-Pufferlösung mit einem pH-Wert von 7,0 durchgeführt, die 1,3 mg/ml TSPP enthielt. Es wurden neben einem Vergleichsversuch erfundungsgemäße Inhibitoren bis zu einer Endkonzentration von 1 000 ppm Fluoridionen von Natriumfluorid 15 und 0,5% des Natriumsalzes von hydrolysiertem Methoxyethylen/Maleinsäureanhydridcopolymeren im Verhältnis von 1 : 1 mit einem Molekulargewicht von 70000 (Gantrez® S-97 in pharmazeutischer Reinheit) zugesetzt. Anschließend wurden saure Phosphatase, alkalische Phosphatase und anorganische Pyrophosphatase in Mengen gleicher Aktivitäten zugesetzt, um eine gesamte Phosphatase Aktivität von 0,3 Einheiten/ml zu erhalten. Proben der Testlösungen wurden genommen und der Gesamtwert der zur Verfügung stehenden Orthophosphatase in jeder Probe nach 3 Stunden Hydrolyse 20 in 4 N HCl bei 100°C bestimmt. Die Reaktionsmischung wurde bei 37°C unter Schütteln inkubiert, und es wurden jeweils gleiche Anteile im Verlaufe von mindestens 90 Minuten zur Bestimmung von Orthophosphat entnommen. Die folgende Tabelle B zeigt die Ergebnisse an Orthophosphat in Prozent, welches aufgrund der Hydrolyse des Pyrophosphat freigesetzt wurde, wobei als zahnsteinverhinderndes Mittel Tetranatriumpyrophosphat (TSPP) verwendet wurde.

25 Tabelle B

**Freigesetztes Orthophosphat
in Prozent nach 90 Minuten**

**Relative Schutzwirkung
in Prozent**

30 Kontrolle mit Inhibitor

98	58	41
----	----	----

Tabelle B zeigt, daß nach 90 Minuten Inkubation in Gegenwart von Enzym 98% des zur Verfügung stehenden Orthophosphat von TSPP bei Abwesenheit von Inhibitoren freigesetzt wird. Mit Inhibitoren wird die Hydrolyse der P-O-P-Bindungen im Pyrophosphat (TSPP) um 41% verringert. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß die Enzymaktivitäten bei diesem Versuch mindestens 2 bis 3 mal größer sind als sie üblicherweise im Speichel auftreten. Diese Werte zeigen, daß die erfundungsgemäßen Inhibitoren deutlich die enzymatische Hydrolyse von TSPP verringern. Es werden im wesentlichen die gleichen Ergebnisse erhalten, wenn äquivalente Mengen an TKPP statt des TSPP verwendet 40 werden.

50 Beispiel 1 und 2

Es wurden Zahnpflegemittel in Form von Gelen mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt, wobei Beispiel 1 ein 45 weißes opakes Gel und Beispiel 2 ein blaues transparentes Gel ergab:

55

60

65

DE 36 45 147 C 2

<u>Bestandteile</u>	<u>Beispiel 1</u> in Gew.-%	<u>Beispiel 2</u> in Gew.-%	
<u>Ansatz 1</u>			5
TSPP	1,500	1,500	
TKPP	4,500	4,500	10
Sorbit (70%ige wässrige Lösung)	22,507	22,500	15
<u>Ansatz 2</u>			
Polyethyenglykol (MW 600)	5,000	5,000	
Glycerin	10,500	15,000	20
Iota Carrageenan Gum	0,500	0,450	
Natriumfluorid	0,243	0,243	25
Natriumsaccharin	0,300	0,300	
Natriumsalz eines hydrolysierten Methoxyethylen/ Maleinanhydrid-Copolymers (1:1), MW 70 000	1,000	1,000	30
Titaniumdioxid	0,500	-	35
Entsalztes Wasser	31,000	26,607	
Farbstofflösung (1%ig, Blau)	--	0,200	40
<u>Ansatz 3</u>			
Siliciumdioxid (ZEO 498)	17,000	16,000	45
Synthetische Kieselsäure (Syloid® 244)	3,000	4,500	
<u>Ansatz 4</u>			50
Natriumlaurylsulfatpulver	1,200	1,200	
Aromastoff	1,000	1,000	55

Die obigen Zusammensetzungen wurden hergestellt, indem man die Bestandteile des Ansatzes 1 als Lösung verarbeitete und getrennt die Bestandteile des Ansatzes 2 mit Ausnahme des Wassers zu einer Dispersion in dem Polyethyenglykol/Glycerin-Feuchthaltemittel vermischt und dann das Wasser zugab. Ansatz 1 und Ansatz 2 wurden dann miteinander vereint, worauf unter Mischen die Ansätze 3 und 4 zugegeben wurden. Die obigen und die folgenden Formulierungen behalten die Antikarieswirkung der Fluoridverbindung und werden durch die anderen Bestandteile im wesentlichen nicht beeinflußt, so daß keine merkbaren Erosionen am Zahn auftreten.

DE 36 45 147 C 2

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 und 2 wurde eine Zahnpasta gemäß Erfundung aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

	Bestandteile	Gewichtsteile
5	Entsalztes Wasser	37,578
	Glycerin	25,000
	Siliciumdioxid (Zeo 49B)	21,500
	TKPP	4,500
10	TSPP	1,500
	Synthetisches Siliciumdioxid (Syloid®244)	3,000
	Natriumlaurylsulfat	1,200
	Aromastoffe	1,000
15	Natriumsalz des hydrolysierten Methoxyethylen/Maleinsäureanhydrid-Copolymeren (1 : 1) MW 70000	1,000
	Natriumhydroxid (50%ige Lösung)	1,000
	Xanthan-Gum	1,000
	Natriumbenzoat	0,500
	Titandioxid	0,500
20	Natriumsaccharin	0,300
	Natriumfluorid	0,242

Beispiel 4

25 Es wurde eine Pastille der folgenden Zusammensetzung hergestellt.

	Bestandteile	Gewichtsteile
	Zucker	75-98
30	Maissirup	1-20
	Aromabl	0,1-1,0
	Tablettierhilfsmittel	0,1-5
	TKPP und TSPP im Verhältnis 3 : 1	3,5-8
35	Natriumsalz des hydrolysierten Methoxyethylen/Maleinsäureanhydridcopolymeren (1 : 1) Molekulargewicht 70000	0,05-3
	NaF	0,01-0,05
	Wasser	0,01-0,2

Beispiel 5

40 Es wurde eine weitere Pastille der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

	Bestandteile	Gew.-%
45	Natriumsaccharin	0,15
	Aromastoffe	0,25
	Magnesiumstearat als Tablettierhilfsmittel	0,40
	Parbstoff	0,01
50	Sorbitandisostearat (PEG 40)	1,00
	NaF	0,05
	Natriumsalz eines hydrolysierten Methoxyethylen/Maleinsäureanhydridcopolymeren (1 : 1) MW 70000	0,30
	TKPP und TSPP im Molverhältnis 3 : 1	6,50
55	Sorbit auf	100

60

65

DE 36 45 147 C 2

Beispiel 6

Es wurde ein Kaugummi aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

Bestandteile	Gewichtsteile	
Gumbasis	10-50	5
Bindemittel	3-10	
Füllstoff (Sorbit und/oder Mannit)	5-80	
Stützmittel	0,1-5	
TKPP und TSPP im Verhältnis 3 : 1	3,5-8	10
Natriumsalz eines hydrolysierten Methoxyethylen/Maleinsäureanhydridcopolymeren (1 : 1), MW 70000	0,1-1,0	
NaF	0,01-0,05	
Aromastoffe	0,1-5	
		15

Alle oben erwähnten Beispiele für die erfundungsgemäßen Mundpflegemittel zeigen verbesserte nicht-griesige und andere kosmetische Eigenschaften und bewirken *in vivo* eine verbesserte Verhinderung der Zahnsteinbildung.

Patentansprüche

1. Zahnpflegemittel in Form einer Zahnpasta, eines Zahngels, eines Zahnpulvers, einer Zahntablette, eines Kaugummis oder einer Lutschtablette, mit einem Gehalt eines oral verträglichen Trägers und einer Zahnstein verhindern den Komponente, dadurch gekennzeichnet, daß es
 - A) etwa 4,3 bis 7 Gew.-% Alkalipyrophosphat, welches, bezogen auf das Gewicht des Zahnpflegemittels, mindestes 4,3 Gew.-% Tetrakaliumpyrophosphat alleine oder in Mischungen mit bis zu 2,7 Gew.-% Tetranatriumpyrophosphat und
 - B) eine Fluorid liefernde Verbindung in einer solchen Menge, die etwa 25 bis 5000 ppm Fluoridionen zur Verfügung stellt, enthält.
2. Zahnpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 4,3 bis 7 Gew.-% einer Mischung aus Tetrakaliumpyrophosphat und Tetranatriumpyrophosphat in einem entsprechenden Verhältnis im Bereich von 4,3 : 2,7 bis 6 : 1 enthält.
3. Zahnpflegemittel nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 0,4 Gew.-% Dialkalipyrophosphate enthält.
4. Zahnpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 1 Gew.-% Dialkalipyrophosphat enthält.

40

45

50

55

60

65